

# مهارکننده‌های پمپ پروتون

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

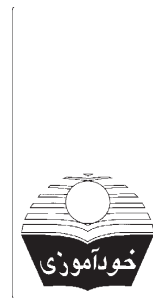
## ■ مقدمه

به تازگی تایید شده یعنی اسومپرازول (esomeprazole)، کارایی یا افیکسی مشابه دارند. PPIs از داروهایی هستند که در بالاترین حد نسخه می‌شوند. از زمان کشف اومپرازول در سال ۱۹۸۹، PPIs دیگر که نام برده شدند نیز در دسترس برای مصرف قرار گرفته‌اند. امروزه فرم داخل وریدی اومپرازول (i.v.) Protonix) و لانزوپرازول (Pervacid) نیز در دسترس است و FDA جدیدترین PPI به نام اسومپرازول (Nexium) را تایید کرده است.

## ■ فارماکولوژی PPIs

PPIs از لحاظ شیمیایی بنزایمیدازول‌های استخلاف شده هستند و معمولاً به صورت

مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs) که در اواخر دهه ۱۹۸۰ کشف شدند برای مهار ترشح اسید معده برتر از بلاک‌های گیرنده  $H_2$  - هیستامینی می‌باشند. این داروها قادر به درمان بهتر انواع اختلالات acid-peptic از جمله بیماری ریفلاکس معده به مری، زخم‌های گوارشی و گاستروپاتی ناشی از داروهای NSAID بوده‌اند. PPIs حداقل اثرات جانبی را داشته و تداخل اثر آن‌ها با داروهای دیگر نیز اندک است و به طور کلی برای درمان طولانی مدت به عنوان داروهای سالم در نظر گرفته می‌شوند. داروهای این گروه یعنی اومپرازول، لانزوپرازول، پنتوپرازول، رابپرازول و داروی



در حال استراحت را فعال تا بتواند عمل ترش‌حی خود را از سر بگیرد. Rebeprazole برعکس سایر PPIs با پمپ پروتون پیوند نسبتاً برگشت پذیر ایجاد می‌کند و در یک محدوده وسیع تری از pH معده‌ی فعال می‌شود. جدول ۱ مشخصات فارماکوکینتیکی چهار PPI خوراکی را نشان می‌دهد.

### ■ اثرات جانبی و موارد احتیاط برای

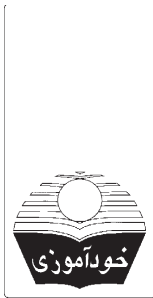
#### PPIs

این داروها عموماً به خوبی تحمل می‌شوند و اثرات جانبی ناشی از آن‌ها در کمتر از ۵ درصد بیماران ایجاد می‌شود. نوع و فرکانس اثرات جانبی آن‌ها شبیه اثرات جانبی ناشی از  $H^+$  - بلاکرها است. مهم‌ترین اثر جانبی شامل سردرد، اسهال، درد شکم و تهوع هستند. به جز اسهال، اثرات جانبی ایجاد شده ارتباطی با سن، دوز یا مدت درمان ندارند ولی به نظر

قرص‌های در روده باز شونده (E.C.tablets) یا کپسول‌هایی که دست نخورده از معده عبور کرده و در قسمت ابتدایی روده کوچک باز و جذب می‌شوند ساخته می‌شوند. وقتی جذب شدند همگی نیمه عمر پلاسمایی نسبتاً کوتاه (حدود ۱ تا ۲ ساعت) دارند. ولی مدت اثر آن‌ها به مراتب طولانی‌تر است که این به خاطر مکانیسم اثر منحصر آن‌ها است. PPIs بازهای ضعیف لیپوفیلیک هستند که از غشا سلول‌های اسیدساز عبور کرده و وارد کانالیکول‌های اسیدی سلول‌های اسیدساز می‌شوند و در این محیط اسیدی، PPI پروتونه شده و ایجاد فرم فعال سولفنامید می‌کنند که به طور کووالانت به آنزیم  $H^+/K^+ - ATPase$  (پمپ پروتون) متصل می‌شود و باعث مهار برگشت ناپذیر ترشح اسید توسط پمپ پروتون می‌شود. سپس سلول‌های اسیدساز (پاریتال) باید پمپ‌های پروتون جدید تولید کرده یا پمپ‌های

جدول ۱ - مشخصات فارماکوکینتیکی ۴ داروی PPI خوراکی

پانتوپرازول (Protonix)	رابپرازول	لانزوپروزول	اومپرازول	مشخصات
۷۷	۵۲	۸۰ تا ۸۵	۳۰ تا ۴۰	بهره‌دهی بدنی (%)
۳/۱ تا ۱/۱	۲ تا ۱	۱/۷	۳/۵ تا ۰/۵	زمان رسیدن به حداکثر غلظت خونی (ساعت)
۱/۹ تا ۱	۲ تا ۱	۱/۷ تا ۱/۳	۱ تا ۰/۵	نیمه عمر حذف پلاسمایی (ساعت)
۹۸	۹۶	۹۷	۹۵	میزان اتصال به پروتئین (%)
۸۰ تا ۷۱	۳۵ تا ۳۰	۲۳ تا ۱۴	۷۷	دفع کلیوی دوز خوراکی (%)



شود تا تداخل منجر به شکست درمان نشود. PPIs توسط سیستم سیتوکرم P450 کبدی به درجات مختلف متابولیزه می شوند. اومپرازول بیشترین توانایی برای تغییر فعالیت سیتوکرم P450 را دارد ولی بقیه PPIs کمتر می توانند تداخل دارویی با این اثر ایجاد کنند. این موضوع در بیمارانی مهم است که داروهایی با ضریب درمانی باریک مثل فنی توئین و وارفارین درمان می شوند.

### ■ PPIs و بیماری های اسید-پپتیک

#### ۱- بیماری ریفلکس معده به مری (GERD)

GERD با علایمی چون سوزش پشت جناغ سینه، بازگشت غذا از معده به دهان یا هر دو (به ویژه پس از مصرف غذا) مشخص می شود. این علایم به وسیله دراز کشیدن یا دولا شدن بدتر شده و با آنتاسیدها تسکین می یابند. GERD با خنثی کردن مستقیم اسید (آنتاسیدها) یا کم کردن تولید اسید درمان می شوند. PPIs به عنوان acid Suppressants فوق العاده موثرند. دو راه برای چگونه استفاده کردن از داروها در درمان GERD وجود دارد.

۱- Step-up therapy که با دوزهای استاندارد  $H_2$  - بلاکهای OTC شروع می شود و دوز افزایش داده می شود تا علایم کنترل شوند و

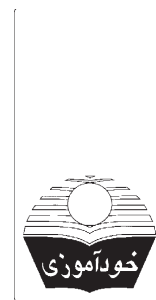
۲- Step-down therapy که با یک یا دو بار در روز PPI شروع می شود و سپس دوز کاهش داده می شود و یا به داروهای با درجه اثر کمتر تغییر

می رسد که اسهال مربوط به کاهش شدید تولید اسید است که باعث تغییر محتویات باکتریال روده می شود. میزان وقوع اسهال کمتر از ۵ درصد است و به نظر می رسد که وابسته به دوز و وابسته به سن باشد.

سالم بودن PPIs اولیه مثل اومپرازول و لانزوپرازول در کوتاه مدت (کمتر از ۱۲ هفته درمان) به اثبات رسیده و به نظر می رسد که سالم بودن داروهای جدیدتر گروه مثل رابپرازول و پنتوپرازول شبیه داروهای اولیه گروه باشد. این داروها فقط موقعی که بیمار سابقه حساسیت شدید به آن ها داشته باشد نباید مصرف شوند و در بیماران مبتلا به بیماری شدید کبدی باید با احتیاط مصرف شوند. اومپرازول از داروهای گروه C در دوران حاملگی است و بقیه داروها در گروه B قرار دارند. PPIs برای مادران شیرده توصیه نمی شوند.

### ■ تداخل های دارویی با PPIs

PPIs باعث افزایش قابل توجه pH معدی می شوند که این امر می تواند موجب مهار جذب بعضی از داروها شود که برای جذب خود نیاز به اسید دارند به طوری که جذب داروهای مثل گریزئوفلووین، کتوکونازول، ایتراکونازول، املاح آهن، ویتامین  $B_{12}$ ، سفپودوکسیم و آنوکساسین کاهش می یابد. لذا در صورت مصرف توام PPIs با این داروها باید احتیاط



داده می‌شود به طوری که علایم بیمار کنترل شوند.

در مقایسه دوروش، نتیجه‌گیری شده که PPIs موثرتر، سریع‌العمل‌تر برای از بین بردن علایم بوده و برای التیام التهاب در مری موثرتر از H<sub>2</sub>-بلاکرها هستند. بعضی از بیماران، علی‌رغم درمان، علایم بیماری را به صورت طولانی مدت دارا هستند که این‌ها در معرض خطر پیدایش Barrette's esophagus (زخم شدن قسمت پایین مری) هستند. ثابت نشده که کم کردن تولید اسید با PPIs بتواند باعث سیر قهقرایی مری بارت شده یا از پیشرفت آن به آدنوکارسینومای مری جلوگیری کند. لذا، ادامه حضور علایم بیماری نیاز به بررسی آندوسکوپی را می‌طلبد تا وجود یا عدم وجود مری بارت را بررسی کنند.

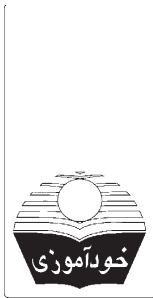
## ۲- زخم‌های پپتیک

زخم‌های گوارشی می‌تواند در بیمارانی که ترشح اسید معده آن‌ها نرمال بوده ولی دفاع مخاط معده و روده آن‌ها به علت عفونت با هلیکوباکترپیلوری یا درمان با NSAIDs مختل شده باشد. مطالعات با PPIs نشان داده که این داروها از لحاظ میزان التیام، کوتاه بودن زمان التیام و تسکین سریع‌تر علایم به H<sub>2</sub>-بلاکرها در این بیماران ارجحیت دارند. این داروها می‌توانند زخم‌های گوارشی مقاوم به دوزهای بزرگ H<sub>2</sub>-بلاکرها را التیام بخشیده و در ضمن در خارج از بدن فعالیت ضدباکتری علیه هلیکوباکتری پیلوری دارند و شاید این اثر را

از طریق مهار آنزیم اوره‌آز که توسط هلیکوباکترپیلوری تولید می‌شود انجام می‌دهند. این داروها در بدن فقط باعث جلوگیری از فعالیت هلیکوباکترپیلوری می‌شوند و آنتی‌بیوتیک‌ها به تنهایی در ریشه‌کن کردن هلیکوباکترپیلوری موفق نیستند و مصرف توام داروهای کاهش دهنده تولید اسید و آنتی‌بیوتیک‌ها برای ریشه‌کنی موفق هلیکوباکترپیلوری ضرورت دارد. وقتی این توام درمانی انجام می‌شود میزان عود زخم‌های گوارشی پس از یک سال کمتر از ۱۰ درصد می‌باشد. PPIs در سیندرم زولینجر - الیسون نیز که منجر به ایجاد زخم‌های گوارشی توسط اسید معده می‌شود مورد مصرف دارد.

## ۳- گاستروپاتی ناشی از NSAID

داروهای شبه آسپیرینی یا NSID با مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها و تضعیف توانایی دفاعی مخاط دستگاه گوارشی باعث ایجاد زخم‌های گوارشی می‌شوند. زخم‌های ساده معمولاً پس از قطع مصرف NSAIDs و درمان با دوز استاندارد PPIs، H<sub>2</sub>-بلاکرها یا ساکرافیت (Carafate) التیام می‌یابند. PPIs درمان انتخابی برای زخم‌های بزرگ و غیرساده هستند و می‌توانند همچنین برای جلوگیری از زخم ناشی از NSAID به کار روند. اومپرازول با دوز ۲۰ میلی‌گرم در روز بهتر از میسوپروستول تحمل شده و میزان عود زخم با آن کمتر از میسوپروستول (Cytotec) با دوز ۲۰۰ میکروگرم



PPIs مصرف شوند. تعدیل دوز PPIs در بیماران مسن یا بیماران با کلیه نارسا یا آسیب کبدی ضرورت ندارد. لانزوپرازول، رابپرازول و پنتوپرازول باید در بیماران با آسیب شدید کبدی با احتیاط مصرف شوند. پنتوپرازول توسط FDA برای درمان نگهدارنده تایید نشده است زیرا سالم بودن آن در مدت بالای ۱۶ هفته ثابت نشده است. در حال حاضر، پنتوپرازول توسط FDA فقط برای درمان ازوفازیت فرسایشی (erosive esophagitis) با دوز ۴۰ میلی گرم در روز به مدت ۸ تا ۱۶ هفته تایید شده است. فورم تزریق وریدی این دارو توسط FDA برای مدت ۷ تا ۱۰ روز در بیماران بستری در بیمارستان که قادر به مصرف PPI خوراکی نیستند، برای درمان GERD تایید شده است. دوز فورم تزریقی آن نیز مثل فورم خوراکی، ۴۰ میلی گرم بوده و باید در عرض ۲ تا ۱۵ دقیقه تزریق شود.

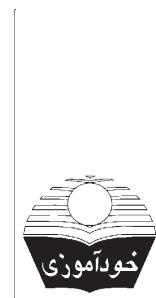
اسومپرازول S-isomer اومپرازول است که بهره دهی بیولوژیک آن به علت کمتر بودن متابولیسم عبور اول و آهسته تر بودن کلیرنس پلاسمایی آن، بهتر است. این دارو با دوز ۲۰ و ۴۰ میلی گرم، pH معده را به مدت ۲۴ ساعت بیشتر از اومپرازول بالا می برد و لذا کنترل بهتری روی اسید معده دارد. به نظر می رسد که میزان وقوع اثرات جانبی و نوع اثرات جانبی آن مشابه اومپرازول است. اسومپرازول به صورت کپسول های delayed – release حاوی پلت های

۲ بار در روز است ولی به نظر می رسد که از لحاظ توانایی در جلوگیری از زخم های ناشی از NSAID یکسان و هم قدرت هستند.

### ■ روش مصرف و مقدار مصرف PPIs

این داروها در اثر تماس با شیر معده غیرفعال می شوند و به این جهت اومپرازول و لانزوپرازول به صورت کپسول های ژلاتینی delayed – release حاوی گرانول های در روده باز شونده (EC) و رابپرازول و پانتوپرازول به صورت تابلت های در روده باز شونده delayed – release ساخته شده اند. اومپرازول با دوزهای ۱۰ و ۲۰ و ۴۰ میلی گرم و لانزوپرازول با دوزهای ۱۵ و ۳۰ میلی گرم مصرف می شوند. هر دو دارو باید ۳۰ دقیقه قبل از غذا مصرف شوند و کپسول های آن ها نباید باز شده یا جویده شوند بلکه باید به صورت دست نخورده بلعیده شوند. روش دیگر مصرف اومپرازول، لانزوپرازول و اسومپرازول برای بیمارانی که قادر به بلعیدن کپسول نیستند، این است که کپسول ها را باز کرده و گرانول های داخل آن را روی یک قاشق ماست ریخته و بدون جویدن، فوری بلعیده شود.

رابپرازول و پنتوپرازول به ترتیب به صورت دوز ۲۰ و ۴۰ میلی گرم بدون جویدن یا دو نیم کردن بلعیده شوند. رابپرازول باید پس از غذا خورده شود ولی پنتوپرازول باید در معده خالی خورده شود. آنتاسیدها می توانند همراه همه



بوده و از لحاظ میزان التیام و تسکین علائم نیز بهتر هستند، لذا نهایتاً درمان با PPIs به ویژه در بیمارانی که اختلالات اسید - پپتیک شدیدتر دارند ارزان تر تمام خواهد شد زیرا مقدار و فرکانس دوز آن‌ها کمتر و دوره درمان کوتاه تر می باشد. هر پنج داروی گروه PPIs ظاهراً کارایی مشابه در درمان انواع اختلالات اسید - پپتیک دارند. به نظر می رسد که داروهای جدیدتر (رابپرازول و پنتوپرازول) تداخل‌های داروی کمتری دارند که این مساله به ویژه در بیماران مسن که هم‌زمان داروهای مختلف مصرف می کنند دارای اهمیت ویژه‌ای است.

#### منابع

1. Vander Hoff, BT and Tahboub RM. Proton pump Inhibitors: An update, American family physician. 2002; 1-10.
2. Yang, Ky; Graff LR and Caughey AB. Agent for Gastroesophageal Reflux Disease, 2004; 99-100.



در روده بازشونده ارایه شده و با دوزهای ۲۰ و ۴۰ میلی گرم در دسترس است. کپسول‌ها باید یک ساعت قبل از غذا خورده شود و در بیماران مسن یا بیماران مبتلا به آسیب کبدی کم تا متوسط نیاز به تعدیل دوز آن نمی باشد. در بیماران مبتلا به آسیب کبدی شدید، دوز روزانه نباید ۲۰ میلی گرم بیشتر باشد. اسومپرازول برای درمان کوتاه مدت (۴ تا ۸ هفته) و التیام ازوفازیت فرسایشی مورد مصرف دارد. در صورت نیاز به ادامه مصرف دارو، درمان به مدت ۴ تا ۸ هفته دیگر می تواند با احتیاط ادامه یابد. همچنین برای درمان نگهدارنده ازوفازیت فرسایشی مورد مصرف دارد ولی در مطالعات انجام شده دارو بیش از چند ماه ادامه داده نشده است. اسومپرازول به عنوان قسمتی از درمان سه گانه (triple therapy) برای ریشه کن کردن H.pylori و برای کم کردن خطر عود زخم دوازدهه به کار می رود. در درمان سه گانه‌ای که اومپرازول وجود دارد، این دارو ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم همراه کلاری ترومایسین به مقدار ۵۰۰ میلی گرم و آموکسی سیلین به مقدار ۱۰۰۰ میلی گرم، هر کدام دو بار در روز به مدت دو هفته مصرف می شوند. به جای اومپرازول، لانزوپرازول (۳۰ میلی گرم) دو بار در روز می تواند جایگزین شود.

#### ■ توصیه‌هایی درباره PPIs

گرچه H<sub>۲</sub> - بلاکرها ارزان تر از PPIs هستند ولی اثر کاهش دهنده‌گی PPIs روی اسید برتر